钞日本分類

日本国特許庁

①特許出顧公告 昭44—13952

16 E 612 30 B 1

⑩特 許 公 報

15

25

₩公告 昭和44年(1969)6月21日

発明の数 2

(全5頁)

1

❷1 ,8ーナッチリジン誘導体の製造法

②特 顕 昭 4 1 - 4 7 6 3 8

29出 顧昭41(1966)7月22日

70発 明 者 西垣貞男

東京都北多摩郡久留米町小山

159の5

同 内藤武男

市川市中山町3の159

同 大島康夫

東京都北多摩郡国立町東区2589

の1

同 堂森康三

千葉県千葉郡八千代町八千代台北

704062

同 長崎泉吉

調布市金子町 9 5 日本住宅公団神

代団地 5 1 号館 5 0 4

切出 願 人 第一製業株式会社

東京都中央区日本橋江戸橋 3の1 20

の 2

代 表 者 石黑武雄

発明の詳細な説明

本発明は一般式

2

(式中Rは低級アルキル基を示す。)で表わされる1,8ーナフチリジン誘導体の製造法に関するものである。

本発明の方法で製造される化合物(I)および但は 5 新規化合物で優れた抗菌力を有する価値ある化学 療法剤であり、人間および動物の疾病の治療剤ま たは予防剤として有用である。

本発明方法は次式によって示される。

(I)

(H)

(式中 Rは前記と同じものを、R1 は低級アルキル基を、Xはアルキル化剤機基を示す。)
すなわち、本発明方法は 4 ーハイドロオキシー
7 ー [βー(5 ーニトロー2 ーフリル) ビニル]
30 ー 1 . 8 ーナフチリジンー3 ーカルポン酸低級アルギルエステル((()を加水分解して 4 ーハイドロオキシー7 ー (βー(5 ーニトロー 2 ーフリル) ビニル] ー 1 . 8 ーナフチリジンー 3 ーカルボン酸
((1)を製造する第 1の発明と、 4 ーハイドロオキシ
35 ー 7 ー (βー(5 ーニトロー 2 ーフリル) ビニル]
ー 1 . 8 ーナフチリジンー 3 ーカルボン酸低級アルギルエステル(()を加水分解して 4 ーハイドロオキシー1 - (βー(5 ーニトロー 2 ーフリル) ビャルエステル(() を加水分解して 4 ーハイドロオキシー1 - (βー(5 ーニトロー 2 ーフリル) ビ

ニル] -1 , 8 -ナフチリジン-3 -カルポン酸 を製し、次いでこれをアルキル化剤と反応させて 1-低級アルキルー1ー[β-(5-ニトロー2 ーフリル)ピニル]ー1,8ーナフチリジンー4 ーオンー3ーカルボン酸(肌を製造する第2の発明 5 等の点において優れた性質を示す。 とに関するものである。

さらに詳細に述べれば、本発明方法で原料として使用 される側は新規化合物であり、4ーハイドロオキ シー7ーメチルー1,8ーナフチリジンー3ーカ ルボン酸低級アルキルエステルを 5 ーニトロフル 10 酸はグラム陰性菌、グラム陽性菌に対して優れた フラールまたはその反応性誘導体と反応させると とにより製せられる。しかし、原料化合物皿は必 ずしも単離したものを使用する必要はなく、上記 のごとく 4 ーハイドロオギシー7 ーメチルー1, 8ーナフチリジンー3ーカルボン酸低級アルキル 15 菌力を有する薬剤として知られているナリジャシ エステルを5ーニトロフルフラールまたはその反 __ ック・アシド(A)を対照として1ーエチルー7ー 応性誘導体と反応させて得られる反応液をそのま ま用いることもできる(特顧昭41-38024 号参照)。

しく、酸としては塩酸、硫酸、過塩素酸、燐酸等 の無機強酸、酢酸等の有機酸またはこれらの混合物 が使用される。例えば、これらの酸に希釈剤とし て水、適当な有機溶媒または含水有機溶媒を用い、 50~150° に1~20時間加温または加熱す 25 れば好収率で(I)が製造される。この際有機溶媒と しては、例えば酢酸、低級アルコール、シオキサ ン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサ イド、アセトニトリルあるいはこれらの混合物が 用いられる。

次に(I)を製するには溶媒中(I)とアルキル化剤を 反応させる。

アルキル化剤としてはハロゲン化アルキル、ジ アルキル硫酸等の一般のアルキル化剤が使用され る。

反応は酸受容体の存在下に行うのが有利であり、 酸受容体としては、例えば水酸化ナトリウム、水 酸化カリウム、炭酸カリウム、ナトリウムアルコ レート等の塩基性物質が用いられる。また、溶媒 としては低級アルコール、ジオキサン、ジメチル 40 130℃加熱する。加熱後10分間で原料は密消 ホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、アセト

反応条件はアルキル化剤の種類によつて異なる が窒温乃至150°の温度で1~10時間反応さ せるのがよい。

このようにして製造される化合物(I)および(I)は、 それ自体は公知の方法によりアルカリ金属塩、ア ルカリ土類金属塩、または有機塩基との塩類に導 くことができ、これらの塩類は水溶性、熱安定性

本発明方法によって得られる化合物(I)および(I) は優れた抗菌作用を示し、例えば1ーエチルーク - (β-(5-=トロー2-フリル) ビニル] -1,8ーナフチリジンー4ーオンー3ーカルポン 抗菌力を有しており、大腸菌、赤痢菌のナリジャ シック・アシト耐性株に対して優れた抗菌力を示 **†**_

すなわち、従来 グラム陰性 蘭に対して優れた抗 $(\beta - (5 - - 1) - 2 - 7) \times (2 - 1) = 1$ 8ーナフチリジンー4ーオンー3ーカルポン酸(B) の各種菌株に対する最小発育阻止濃度を学研赤痢 1回の加水分解反応は酸の存在下に行うのが望ま 20 菌培地を用いて試験した結果は次表に示す通りで ある。

表 3 7°, 4 8時間培養後の最小発育阻止 騰度(μg/al)

葱	株	A	В
大 腸 菌: K-	12%	>100	0,4
赤痢菌:花	房	1.6	0.2
赤痢菌:花	房茶	>100	0.8
チフス菌:H 9	0 1	1.6	0.1
黄色プトウ球菌	:赤島	50	≤0.0125
変 形 菌:3	0 4 5	6.3	>100

注;漁はナリジキシック・アシド耐性株を表 わする

次に実施例を挙げて説明する。

35 実施例 1

4-ハイドロオキシー1-(β-(5-=トロ -2-フリル)ビニル]-1,8-ナフチリジン -3-カルポン酸エチルエステル 1.8 gを濃塩酸 3 mlと9 0%酢酸2 7 mlとの混液に加え、浴温 し黄色結晶が析出し始める。合計 1 時間加熱後放 ニトリルあるいはこれらの混合物等が用いられる。 冷し、生成する結晶を濾取し、ジメチルスルホギ サイドより再結晶すると融点330°以上の4ー ハイドロオキシー 7ー(βー(5ーニトロー 2ー

フリル)ビニル] ー1 , 8 ーナフチリジンー3ー カルポン酸 1.3 0 g (収率 7 9.3 %) が得られる。 元素分析値 C15HeNeOeとして

実験値(%): C 5 4.5 0 , H 3.2 4 , N 12.98 5 キサイドより再結晶すると融点 3 3 0°以上の 4 実施例 2

4-ハイドロオキシー7ー[β-(5-ニトロ $-2-71\nu)$ $U=\nu$]-1,8-77+192-3-カルポン酸メチルエステル 3.4 g を腰塩酸 6 ml と 9 0 % 酢酸 5 4 ml の混液中に加え、浴温 10 120~130 で2時間加熱する。冷後、析出 する結晶を濾取し、ジメチルホルムアミドより再 結晶すると触点280 以上の4ーハイドロオギ シー7ー[βー(5ーニトロー2ーフリル)ビニ 2.7 g(収率82.6%)が得られる。

4ーハイドロオキシー1ー(βー(5ーニトロ -2-フリル)ピニル]-1,8-ナフチリジン ー 3 ーカルポン酸ノルマルブチルエステル 3.8 3 20 ー(5ーニトロー 2 ーフリル)ビニル]ー1,8 gを濃塩酸6 配と9 0%酢酸5 4 配の混液中に加 え、浴温120~130°で1時間加熱する。冷 後、析出する結晶を濾取し、ジメチルホルムアミ ドより再結晶すると融点280°以上の4-ハイ $rac{1}{2}$ ル)ピニル]-1、8-ナフチリジン-3ーカル ポン酸 2.5 g (収率 7 6.5%)が得られる。

実施例 4

4-ハイドロオギシー7ーメチルー1,8-ナ フチリジンー 3 ーカルポン酸エチルエステル 2.3 2 gと5 -ニトロフルフラール 1.5 5 gを酢 酸20mlに加え、これを120~130°で2時 間加熱する。得られる反応液化酢酸8ml、濃塩酸 2.6 ml、水 2.8 mlの混液を加え、さらに 1 2 0° で 2 時間加熱費拌する。冷後、析出する結晶を濾 35 実施例 7 取し、メタノール、エーテルで洗浄し、ジメチル ホルムアミドより再結晶すると融点280°以上 の黄色盤針状晶の4-ハイドロオキシー1-(タ $-(5-=10-2-7)\nu) = \nu -1,8$ ーナフチリジン - 3 - カルボン酸 2.3 5 g(収率 40 10 0 mlに懸濁し、これに無水炭酸カリウム 7 1.8%)が得られる。

実施例 5

4-ハイドロオキシー7-[β-(5-=トロ - 2 - フリル) ビニル] - 1 , 8 - ナフチリジン

3 mlと90%酢酸27mlとの混液に加え、浴温 130°で加熱する。加熱後10分間で原料は溶 消し黄色結晶が析出し始める。合計1時間加熱後 計算値(%): C 5 5,0 5 , H 2,7 7 , N12.84 放冷し、生成する結晶を濾取し、ジメチルスルホ ーハイドロオキシー7ー{β-(5-=トロー2 ーフリル)ビニル]ー1,8ーナフチリジンー3 ー カルボン酸 1.3 0 g (収率 7 9.3 %) が得られ

- 次 いでこのものの 0.9 8 gをジメチルホルムア ミド50ml中に懸濁し、これに無水炭酸カリウム 0.8 3 g、ジエチル硫酸 2.3 1 g を加え、沸騰水 裕上で 1.5 時間加熱する。反応後反応液を滅圧下 に濃縮乾固し、残渣に水を加えて処理し、不密分 ル] - 1 、8 -ナフチリジン- 3 -カルボン酸 15 を遠心分離すると黒褐色粉末が得られる。これを クロロホルムに密解し、シリカゲルカラム(シリ カゲル20g)を通しクロロホルムで密出する。 | 醤出液を濃縮乾固後氷酢酸より再結晶すると分解 点280°の黄色柱状晶の1-エチルー7-(β ーナフチリジンー 4ーオンー3 ーカルボン酸 0.6 6 g (収率62%)が得られる。 元素分析値 C₁₇H₁₈N₈O₆ として

> 計算值(%):C57.46, H3.69, N 11.83 実験値(%):057.44, H3.99, N 11.64 実施例 6

実施例1と同様に4-ハイドロオキシー7ー $[\beta - (5-= -2-7)] \times [-1] = 1$ 8ーナフチリジン-3ーカルポン酸を製し、次い 30 でこのものを実施例 2のジエチル硫酸の代りに沃 化エチルを用いて実施例2と同様に処理すれば収 塞27%で1ーエチルー7ー(βー(5ーニトロ -4-オンー3ーカルボン酸が得られる。

実施例1と同様に4ーハイドロオキシー7ー $(\beta - (5-=1-2-7)\nu) = \nu - 1.$ 8ーナフチリジンー3ーカルポン酸を製し、次い でこのものの 1.6 4 gをジメチルホルムアミド 1.3 8 g、ジメチル硫酸 3.1 5 g を加え、沸騰水 裕上で 1.5時間加熱する。反応後反応液を冷却し、 析出する結晶を濾取する。この結晶をジメケルホ ルムアミドより再結晶すれば分解点 3 0 1 ~ 302° ー 3 ーカルボン酸エチルエステル 1.8 g を濃塩酸 45 の黄色針状晶の 1 ーメチルー 7 ー (月 ー (5 ーニ

R

トロー2ーフリル)ビニル]ー1,8ーナフチリ ジン-4-オン-3-カルポン酸1.08g(収率 63%)が得られる。

元素分析値 Cia Hii Na Oa として ·

実験値(%):C56.46,H3.31,N12D9 このようにして待られる1ーメチルー1ー(8 $-(5-=+u-2-7)\nu)$ $\ell=\nu)-1,8$ ーナフチリジンー4 ーオンー3ーカルボン酸の微 粉末 1.7 g をメタノール 8 5 ml に 懸燭 し加熱環流 10 させた中に、1.0 M炭酸カリウム水溶液2.7 5 ml を厳しく攪拌しながら満下する。滴下終了後さら K 1時間還流し、攪拌する。冷後結晶を濾取し、 メタノールで充分洗浄後、50°で乾燥すれば黄 色結晶の 1 ーメチルー7ー(β ー(5 ーニトロー 15 2ーフリル)ピニル]ー1,8ーナフチリジンー 4 ーオンー3 ーカルボン酸カリウム塩 1,8 g (収 塞95%)が得られる。

元素分析値 CleHia NaOaK として

計算値(%):C5 0.65,H2.66,N11.06,20 (式中R1は低級アルキル基を示す。)で表わさ K 1 0 3 1

実験値(%):05077,H2.92,N11.33, K 1 0.2 2

実施例 8

実施例1と同様にして4-ハイドロオキシー7 25 - (β-(5-=トロー2-フリル)ビニル)-1,8ーナフチリジンー3ーカルボン酸を製し、 次いでこのもの1.6 4gをジメチルホルムアミド 100 adに懸濁し、これに無水炭酸カリウム1.38 g、沃化ノルマルブロビル1gを加え、沸騰水溶 30 で表わされる4-ハイドロオキシー1-[β ー 上で 2時間加熱する。反応後反応液を滅圧機縮し、 一夜放置後折出する結晶を濾取し、水洗後ジメチ ルホルムアミドより再結晶すると分解点277~ 278°を示す黄色微針状晶の1ーノルマルブロ ピルーフー(βー(5ーニトロー2ーフリル) ビ 35 ニル] - 1 , 8 -ナフチリジンー 4 -オンー3 -カルボン酸1.2g(収率65%)が得られる。

元素分析値 C₁₈H₁₅N₈O₆ として

計算值(%):C5 8.5 3, H4.0 9, N1 1.3 8 実験値(%):C5 8.87 ,H432.N1 1.53 40 れる4 -ハイドロオキシー1ー{ βー(5ーニト 実施例 9

実施例1と同様にして4ーハイドロオキシー1 ー(ター(5ーニトロー 2ーフリル) ビニル] ー 1,8一ナフチリジンー3ーカルボン酸を製し、 次いでこのもの 1.6 4 g をジメチルホルムアミド 45

100gを展濁し、これに無水炭酸カリウム 1.38g、臭化インプロピル0.74gを加え、沸 騰水浴上で2時間加熱する。反応後反応液を滅圧 濃縮し、残渣に水を加え、析出する結晶を濾取し、 計算値(%): C 5 6.3 1, H 3 2 5, N 1 2.31 5 ジメチルホルムアミドより再結晶すると融点 280° 以上を示す黄色像針状晶の1ーイソプロピルー7 一〔βー(5ーニトロー2ーフリル)ビニル〕ー 1 , 8ーナフチリジンー4ーオンー3ーカルポン 酸1.3 g(収率70.2%)が得られる。

> 元素分析値 C18 Has NsOa として 計算値(%):C58.53,H4.09,N11.38 実験値(%):C5 8.9 0,H4.1 0,N 1 1.4 1 特許請求の範囲

1 一般式

れる4-ハイドロオキシー7-(β-(5-=ト ロー2ーフリル)ビニル]ー1,8ーナフチリジ ン-3-カルポン酸低級アルギルエステルを加水 分解することを特徴とする式

(5-=10-2-71n) = -1.8-ナフチリジン-3-カルボン酸の製造法。 2 一代式

(式中 R1 は低級アルキル基を示す。)で表わさ ロー2 ーフリル) ビニル] ー1 ,8 ーナフチリジ ンー3 ーカルポン酸低級アルキルエステルを加水 分解して式

で表わされる4ーハイドロオキシー7ー(βー (5-=トロー2-フリル)ピニル]-1,8-ナフチリジンー3ーカルボン酸を製し、次いでこ れをアルキル化剤と反応させることを特敵とする 10 2ープリル)ビニル]ー1,8ーナフチリジンー 一般式

(式中Rは低級アルキル基を示す。)で表わされ る1-低級アルキル-1-(β-(5-ニトロー 4ーオンー3ーカルポン酸の製造法。